

E. Jooken

Inleiding tot de retrosynthese



acco

acco

Inhoud

Inhoud.....	3
Voorwoord	5
1. Inleiding	7
2. Wat zijn disconnecties?	9
3. Eéngroepsdisconnecties	13
3.1. Disconnecties voor alcoholen	13
3.2. Functionele Groep Interconversies (FGI).....	21
3.3. Disconnecties voor alkenen	26
3.4. Disconnecties voor arylketonen.....	34
3.5. Disconnecties voor eenvoudige ketonen en carbonzuren.....	38
3.6. Herhalingsopgaven	48
3.6.1. Synthese van een precursor voor maytansine	48
3.6.2. Synthese van een precursor voor papaverine	51
3.6.3. Synthese van een koolwaterstof	55
3.6.4. Synthese van ibuprofen, een pijnstiller	57
4. Tweegroepsdisconnecties.....	61
4.1. De 1,3-diO disconnectie	61
4.1.1. De Aldol- en Claisencondensaties.....	61
4.1.2. Enkele voorbeelden	62
4.1.3. Controle van condensatiereacties	67
4.1.4. Een voorbeeld.....	71
4.2. De 1,5-diCO disconnectie.....	74
4.3. De 1,2-diO disconnectie	76
4.3.1. Alfa hydroxy carbonzuren.....	77
4.3.2. Alfa hydroxy methylketonen.....	79
4.3.3. Alfa functionalisering van carbonylverbindingen.....	81
4.3.4. 1,2-diols.....	83
4.3.5. Een voorbeeld.....	84
4.4. De 1,4-diCO disconnectie.....	86
4.5. De 1,6-diCO disconnectie.....	89
4.6. Samenvatting: de voornaamste difunctionele disconnecties	91
4.7. Herhalingsopgaven	93
4.7.1. Synthese van een methylenomycine A intermediair	93
4.7.2. Synthese van Hagemann's Ester	99

4.7.3. Synthese van een cedreen intermediair	103
4.7.4. Synthese van een tetracycline intermediair	107
5. Besluit en vooruitblik	114
Glossarium	115
Aanvaardbare beginproducten.....	121
Synthons	123
Literatuur	125
Index van doelmoleculen	127

Voorwoord

Deze tekst is bedoeld als inleiding tot het principe en de werkwijze van de retrosynthese, een techniek waarmee de synthese van min of meer complexe organische moleculen uit eenvoudige beginproducten kan gepland worden. Dat deze methode niet zomaar een didactisch middelje is om te leren hoe je een synthese kan plannen, blijkt wel uit het feit dat E. J. Corey in 1990 de Nobelprijs Chemie ontving *“for his development of the theory and methodology of organic synthesis, specifically retrosynthetic analysis”*.

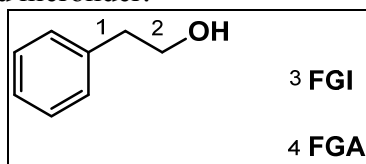


Elias James Corey (1928 -)
© The Nobel Foundation

Midden de jaren '90 ondervond ik dat mijn toenmalige studenten veel moeite hadden met het begrijpen en toepassen van de principes van retrosynthese. Deze principes zijn nochtans essentieel om sommige reacties – voornamelijk enolaatreacties – te kunnen toepassen. Om hieraan tegemoet te komen schreef ik over deze principes van retrosynthese een computer zelfstudieprogramma – toepasselijk “Retro” genoemd – met behulp van Authorware® van Macromedia. Vermits Authorware momenteel uitgefaseerd wordt door de huidige eigenaar Adobe is het niet langer mogelijk om Retro bij te werken of aan te passen. Bovendien is het uitvoerbare bestand van Retro niet verenigbaar met een modern 64-bits besturingssysteem. Een grondige herwerking van Retro drong zich dan ook op, en de snelste oplossing was het schrijven van deze inleidende tekst.

Bij het aanpassen van het programma naar deze tekst mocht de interactiviteit met de gebruiker uiteraard niet verloren gaan. Daarom werd gekozen om deze tekst als een “geprogrammeerde instructie” te maken. Dit betekent dat op gezette tijden een vraag wordt gesteld aan jou, de lezer. Het is nu de bedoeling dat je nadenkt over deze vraag en liefst het antwoord opschrijft op een blad papier.

Wanneer je een keuze moet maken tussen een aantal antwoordmogelijkheden, dan staat de structuur in kwestie in een geschaduwde kader, en zijn de verschillende mogelijkheden genummerd, zoals op het voorbeeld hieronder:



Het antwoord op de vraag vind je terug onder een grijze lijn, zoals deze hierboven.

Hetgeen onder de grijze lijn staat dek je best af met een blad papier, zodat je niet kan “spieken”. Het spreekt vanzelf dat deze interactiviteit minder is dan bij het originele programma, waar bij elke vraag meerdere antwoordmogelijkheden konden voorzien worden, en die geen mogelijkheid biedt tot spieken. Bovendien kon bij elke antwoordmogelijkheid een aangepaste terugkoppeling worden gegeven. Bij de antwoorden onder de grijze lijn probeer ik eerst enkele mogelijke foute antwoorden samen te vatten. Je leert immers ook heel wat van je fouten. Uiteraard wordt daarna het juiste antwoord besproken.

Je hebt in het bovenstaande voorbeeld dus de keuze tussen het breken van de genummerde bindingen (Nrs 1 of 2) (“disconnecties”) of het uitvoeren van een Functionele Groep Interconversie (FGI) (nr. 3) of een Functionele Groep Additie (FGA) (nr. 4). Deze begrippen zullen uiteraard verder worden uitgelegd. Het is *niet* de bedoeling dat je het breken van de bindingen van de benzeenring overweegt, want deze zijn niet genummerd.

Op gezette tijden wordt een korte samenvatting gegeven van de belangrijkste ideeën. Deze samenvatting wordt omkaderd en in grijs weergegeven, als volgt:

- Samenvatting
- Idee 1
- Idee 2
- Idee 3

Op het einde van de tekst is een glossarium opgenomen met de uitleg over de belangrijkste termen in de retrosynthese. Daarnaast is er ook een beperkte lijst met aanvaardbare beginproducten, een lijst met logische synthons, een beperkt overzicht van de literatuur en een index van de besproken doelmoleculen.

Uiteraard houd ik mij graag aanbevolen voor verdere aanvullingen en opmerkingen.

Oostende, 2014

Etienne Jooken

etienne.jooken@biw.kuleuven.be